

BD

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Offenlegungsschrift
⑪ DE 32 28 850 A 1

⑳ Aktenzeichen: P 32 28 850.6
㉑ Anmeldetag: 2. 8. 82
㉒ Offenlegungstag: 2. 2. 84

⑤1 Int. Cl. 3
B 01 D 13/04
C 02 F 1/46
C 12 M 1/38
A 01 N 25/34
G 01 N 27/40

DE 32 28 850 A 1

— G 01 N 27/40

㉑ Anmelder:

Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V., 8000 München, DE

㉒ Erfinder:

Bausier, Herbert, Dr.rer.nat., 7000 Stuttgart, DE;
Chmiel, Horst, Prof.Dr.-Ing. habil, 7250
Leonberg-Ramtel, DE; Hellwig, Günter, Dr.rer.nat.;
Schindler, Bernd, Dr.rer.nat., 7000 Stuttgart, DE

— B 01 D 13/04 D 6
/ B 01 D 63/12

— A 01 N 25/34

— A 01 N 59/16

— A 01 N 59/20

DOC

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

㉓ Teildurchlässige Membran

Teildurchlässige Membran, insbesondere Meßfühler- oder
Filtermembran, die mit einer mikrobentötende Metallionen
abgebenden Substanz, vorzugsweise Silber, Kupfer oder
Gold oder eine Verbindung eines oder mehrerer dieser
Metalle, und mit einer damit kombinierten, die Metallionenab-
gabe fördernden Substanz, vorzugsweise elementarem Koh-
lenstoff oder Titan, ausgerüstet ist. (32 28 850)

Translation?

DE 32 28 850 A 1

Patenteansprüche



1. Teildurchlässige Membran, insbesondere Meßfühler- oder Filtermembran, die mit einer mikrobentötende Metallionen abgebenden Substanz ausgerüstet ist,

dadurch gekennzeichnet, daß

- 5 die die Metallionen abgebende Substanz mit einer die Ionenabgabe fördernden Substanz kombiniert ist.

2. Membran nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

- 10 die die Metallionen abgebende Substanz und die die Ionenabgabe fördernde Substanz in einem Überzug der Membran enthalten sind.

3. Membran nach Patentanspruch 1,

dadurch gekennzeichnet, daß

- 15 die Membran aus einem Material besteht, welches die die Metallionenabgabe fördernde Substanz enthält, und daß die die Metallionen abgebende Substanz in einem Überzug der Membran enthalten ist.

4. Membran nach Patentanspruch 1;

dadurch gekennzeichnet, daß

die Membran aus einem Material besteht, welches die die Metallionen abgebende Substanz enthält, und mit einem Oberzug versehen ist, welcher die die Metallionenabgabe fördernde Substanz enthält.

5. Membran nach Patentanspruch 1 und einem der Patentansprüche 2 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß

10 die die Metallionen abgebende Substanz Silber, Kupfer oder Gold oder eine Verbindung eines oder mehrerer dieser Metalle ist.

6. Membran nach Patentanspruch 1 und einem der Patentansprüche 2 bis 4,

15 dadurch gekennzeichnet, daß

die die Metallionenabgabe fördernde Substanz elementarer Kohlenstoff ist.

7. Membran nach Patentanspruch 1 und einem der Patentansprüche 2 bis 4,

20 dadurch gekennzeichnet, daß

die die Metallionenabgabe fördernde Substanz Titan ist.

8. Membran nach Patentanspruch 1 und einem der Patentansprüche 2 bis 4,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Membran mit einer durch Schichtung in Sandwichform gebildeten Überzug versehen ist.

9. Membran nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Sandwich-Struktur mit einer Schicht der die Metallionenabgabe fördernden Substanz, insbesondere mit elementarem Kohlenstoff, beginnend gebildet ist.

10. Membran nach Patentanspruch 8,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Sandwich-Struktur mit der die Metallionen abgebenden Schicht beginnend gebildet ist.

11. Membran nach Patentanspruch 9,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Sandwich-Struktur aus einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm, einer Silberschicht von 10 nm bis 1000 nm und einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm in dieser Reihenfolge gebildet ist.

12. Membran nach Patentanspruch 10,

dadurch gekennzeichnet, daß

die Sandwich-Struktur aus einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm, einer Kohlenstoffschicht von 15 nm bis 25 nm und einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm in dieser Reihenfolge gebildet ist.

Die Erfindung betrifft eine teildurchlässige Membran, insbesondere Meßfühler- oder Filtermembran, die mit einer mikrobentötende Metallionen abgebenden Substanz ausgerüstet ist.

Als "teildurchlässige Membran" wird im Sinne der Erfindung eine physikalisch realisierte Trennfläche angesehen, die nur für Partikel durchgängig ist, deren Größe einen bestimmbaren Maximalwert nicht erreicht. Dieser Maximalwert kann dem jeweiligen Verwendungszweck der Membran entsprechend im submikroskopischen, im mikroskopischen oder im makroskopischen Gebiet liegen.

Zur Kontrolle und Regelung der biologischen Prozesse (z.B. Fermentationsprozesse) in biotechnischen Reaktoren werden Meßfühler eingesetzt, wie z.B. Gaselektroden, Enzymelektroden oder chemische Sensoren wie ISFETs (ionensensitive Feldeffektransistoren). Diese Meßfühler sind mit einer - häufig selektiv wirkenden - Membran ausgestattet, die das Meßsystem von der biologischen Flüssigkeit abtrennt, aber doch die zu messende chemische Spezies (z.B. Sauerstoff, bestimmte Ionen, Protonen usw.) durchtreten läßt. Die Durchlässigkeit der Membran für die zu messende Spezies muß deshalb zeitlich konstant sein und darf nicht durch Bewuchs mit Mikroben aus dem Reaktorinhalt verringert werden.

Es ist jedoch bekannt, daß Meßfühlermembranen in biotechnischen Reaktoren im Laufe der Zeit mit Mikroorganismen (Bakterien, Pilzen) bewachsen werden. Dies führt zu einer Veränderung der Durchlässigkeit der Membran und damit zu einer falschen Anzeige

der Meßgröße bzw. zu einem fehlerhaften Stellsignal. Um dadurch verursachte Minderausbeuten oder Betriebsstörungen zu vermeiden, müssen Meßfühler in regelmäßigen Abständen aus dem Reaktor herausgenommen und gewartet werden. Wenn-
5 gleich es heute Vorrichtungen gibt, womit der Austausch von Meßfühlern relativ rasch durchgeführt werden kann, so handelt es sich dabei doch jedesmal um eine unliebsame Unterbrechung und kostenintensive Wartung.

10 Die vorgenannten Probleme entstehen nicht nur beim Einsatz von Meßfühlern für biotechnische Reaktoren, sondern auch bei der Verwendung von teildurchlässigen Membranen auf anderen Gebieten der Biotechnologie oder Biologie, z.B. bei Filtermembranen oder bei Membranen für die Dialyse oder Elektrodialyse.

15 Aus "Hygiene + Medizin" 7(1982), S. 65-76, ist es bekannt, Schwebstoff-Filter durch Bedampfung mit Silber und/oder Kupfer oder durch Imprägnierung mit Salzen dieser Metalle antimikrobiell auszurüsten. Bei diesen Schwebstoff-Filtern, die für die Zwecke der Luftfiltration, also für den Einsatz
20 im trockenen Milieu, vorgesehen sind, braucht mit einer starken mikrobiellen Belastung nicht gerechnet zu werden, weil Mikroorganismen in Schwebstoff-Filtern bereits durch darin abgeschiedene Luftinhaltsstoffe weitgehend inaktiviert werden können. Ferner zeigen diese Schwebstoff-Filter in
25 Gegenwart organischer Stoffe eine gewisse Beeinträchtigung ihrer antimikrobiellen Aktivität, offenbar weil die antimikrobiell wirkenden Silber und/oder Kupferionen durch die organischen Stoffe teilweise inaktiviert werden.

30 Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, die Wirksamkeit der antimikrobiellen Ausrüstung der in Rede stehenden Membranen zu intensivieren, insbesondere solche Membranen für den Einsatz im nassen Milieu und unter stärkerer Belastung

durch Mikroben und organische Stoffe längerfristig geeignet zu machen. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß die die Metallionen abgebende Substanz mit einer die Ionenabgabefördernden Substanz kombiniert wird.

5 Als die Metallionenabgabefördernde Substanz kommt erfindungsgemäß elementarer Kohlenstoff oder Titan in Betracht.

Als "elementarer Kohlenstoff" werden im Sinne der Erfindung amorpher Kohlenstoff, Graphit, turbostratischer Kohlenstoff oder teilkristalline Kohlenstoffe mit hexagonalen Bindungen

10 verstanden. Als Metallionen abgebende Substanz ist erfindungsgemäß Silber, Kupfer oder Gold oder eine Verbindung eines oder mehrerer dieser Metalle vorgesehen.

Als "Metallverbindungen" werden im Sinne der Erfindung Metallsalze, -oxide, -nitride, -carbide, -legierungen und metallorganische Verbindungen verstanden.

15 Gemäß einer Ausbildung der Erfindung wird diese zweckmäßig dadurch realisiert, daß die Membran aus einem Material besteht, welches die die Metallionen abgebende Substanz enthält, und mit einem Überzug versehen ist, welcher die die Metallionenabgabefördernde Substanz enthält. Hierzu kann bspw. eine Drahtnetzmembran mit Kohlenstoff überzogen werden.

20 Eine vorteilhafte andere Ausbildung der Erfindung besteht darin, daß die Membran aus einem Material besteht, welches die die Metallionenabgabefördernde Substanz enthält, und daß die die Metallionen abgebende Substanz in einem Überzug der Membran enthalten ist. Hierzu kann bspw. auf einer Kohlenfaser-Membran eine dünne Silberschicht von etwa 100 nm aufgebracht werden.

Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausbildung der Erfindung sind die die Metallionen abgebende Substanz und die die Ionenabgabe fordernde Substanz in einem Überzug der Membran enthalten. Diese Modifikation wird erfindungsgemäß dadurch weitergebildet, daß die Membran mit einem durch Schichtung in Sandwichform gebildeten Überzug versehen wird. Bspw. kann auf einer Polycarbonat-Membran zuerst eine Kohlenstoffschicht von etwa 20 nm und darüber eine Silberschicht von etwa 100 nm aufgebracht werden.

- 10 Die Kohlenstoff- und die Silberschicht können durch Kathodenzerstäubung aufgebracht werden. Die Schichten lassen sich auch durch andere Vakuumbeschichtungsverfahren wie Verdampfen, plasmaunterstütztes Verdampfen, Plasmaabscheidung aufbringen. Durch Kombination dieser Verfahren oder durch gleichzeitiges Zerstäuben von zwei Materialquellen lassen sich auch
- 15 Kohlenstoff-Silber-Mischschichten herstellen, die eine vergleichbare antimikrobielle Wirkung zeigen.

Die Sandwich-Struktur kann erfindungsgemäß nicht nur wie im vorstehenden Beispiel mit einer Schicht der die Metallionenabgabe fördernden Substanz beginnend, sondern auch mit der die Metallionen abgebenden Schicht beginnend gebildet werden. Bspw. kann die Sandwich-Struktur gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung aus einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm, einer Kohlenstoffschicht von 15 nm bis 25 nm und einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm

20 25 in dieser Reihenfolge gebildet werden.

Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß die Sandwich-Struktur aus einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm, einer Silberschicht von 10 nm bis 1000 nm und einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm in dieser Reihenfolge gebildet wird.

30

Diese Sandwichstruktur hat einige zusätzliche Vorteile: Die erste Kohlenstoffschicht auf der Kunststoffmembran wirkt als Haftverbesserungsschicht. Die äußere, dem biologischen Milieu zugewandte Kohlenstoffschicht vermindert

durch ihre geringe Wechselwirkung mit Proteinen gleichzeitig eine übermäßige Proteinadsorption, so daß zusätzlich zu dem antimikrobiellen Effekt noch eine weitere Quelle für mögliche Ablagerungen aus biologischen Suspensionen weitgehend ausgeschaltet wird. Diese Kohlenstoffschicht ist offensichtlich ausreichend porös, um den Durchtritt von Silberionen zu ermöglichen. Man kann die Porosität erhöhen, indem man z.B. beim Aufbringen durch Kathodenerstäuben an die metallische Substratunterlage eine Vorspannung in Höhe von 30 bis 120 V anlegt. Auf diese Weise ist es möglich, durch Wahl der Porosität der äußeren Kohlenstoffschicht und durch Wahl der Schichtdicke (soweit mit den Forderungen an den Porendurchmesser der Membran selbst vereinbar) den antimikrobiellen Effekt zu steuern. Dies ist besonders dann von Interesse, wenn die Silberschicht durch eine Schicht aus einem anderen Metall, wie z.B. Kupfer, ersetzt wird.

Statt Silber oder Kupfer können auch bestimmte Silber- oder Kupferverbindungen, bspw. Silberoxid oder Silberhalogenide verwendet werden, die durch Vakuumbeschichtungsverfahren, wie z.B. reaktives Kathodenerstäuben, oder durch nachträgliches Umwandeln einer zuvor aufgetragenen metallischen Silberschicht, z.B. im Halogendampf, aufgebracht werden.

Auch konventionelle Beschichtungsverfahren, wie z.B. aus der Lösung, sind möglich, wenngleich bei den Vakuumbeschichtungsverfahren zumeist eine höhere Haftfestigkeit erreicht wird.

Auch die Silberschicht kann durch andere als Vakuumbeschichtungsverfahren, z.B. durch stromlose oder galvanische Abscheidung, aufgebracht werden. Im letzteren Fall empfiehlt es sich, eine dickere Kohlenstoffschicht aufzubringen, um ausreichende Leitfähigkeit der Unterlage zu gewährleisten, falls die Porengröße der Membran selbst dies erlaubt.

Gemäß einer anderen vorteilhaften Ausbildung der Erfindung sind die die Metallionen abgebende Substanz und die die Ionenabgabe fordernde Substanz in einem Überzug der Membran enthalten. Diese Modifikation wird erfindungsgemäß dadurch weitergebildet, daß die Membran mit einem durch Schichtung in Sandwichform gebildeten Überzug versehen wird. Bspw. kann auf einer Polycarbonat-Membran zuerst eine Kohlenstoffschicht von etwa 20 nm und darüber eine Silberschicht von etwa 100 nm aufgebracht werden.

Die Kohlenstoff- und die Silberschicht können durch Kathodenzerstäubung aufgebracht werden. Die Schichten lassen sich auch durch andere Vakuumbeschichtungsverfahren wie Verdampfen, plasmaunterstütztes Verdampfen, Plasmaabscheidung aufbringen. Durch Kombination dieser Verfahren oder durch gleichzeitiges Zerstäuben von zwei Materialquellen lassen sich auch Kohlenstoff-Silber-Mischschichten herstellen, die eine vergleichbare antimikrobielle Wirkung zeigen.

Die Sandwich-Struktur kann erfindungsgemäß nicht nur wie im vorstehenden Beispiel mit einer Schicht der die Metallionenabgabe fördernden Substanz beginnend, sondern auch mit der die Metallionen abgebenden Schicht beginnend gebildet werden. Bspw. kann die Sandwich-Struktur gemäß einer vorteilhaften Weiterbildung der Erfindung aus einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm, einer Kohlenstoffschicht von 15 nm bis 25 nm und einer Silberschicht von 80 nm bis 120 nm in dieser Reihenfolge gebildet werden.

Eine besonders vorteilhafte Ausgestaltung der Erfindung besteht darin, daß die Sandwich-Struktur aus einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm, einer Silberschicht von 10 nm bis 1000 nm und einer Kohlenstoffschicht von 10 nm bis 30 nm in dieser Reihenfolge gebildet wird.

Diese Sandwichstruktur hat einige zusätzliche Vorteile: Die erste Kohlenstoffschicht auf der Kunststoffmembran wirkt als Haftverbesserungsschicht. Die äußere, dem biologischen Milieu zugewandte Kohlenstoffschicht vermindert

durch ihre geringe Wechselwirkung mit Proteinen gleichzeitig eine übermäßige Proteinadsorption, so daß zusätzlich zu dem antimikrobiellen Effekt noch eine weitere Quelle für mögliche Ablagerungen aus biologischen Suspensionen weitgehend ausgeschaltet wird. Diese Kohlenstoffschicht ist offensichtlich ausreichend porös, um den Durchtritt von Silberionen zu ermöglichen. Man kann die Porosität erhöhen, indem man z.B. beim Aufbringen durch Kathodenerstäuben an die metallische Substratunterlage eine Vorspannung in Höhe von 30 bis 120 V anlegt. Auf diese Weise ist es möglich, durch Wahl der Porosität der äußeren Kohlenstoffschicht und durch Wahl der Schichtdicke (soweit mit den Forderungen an den Porendurchmesser der Membran selbst vereinbar) den antimikrobiellen Effekt zu steuern. Dies ist besonders dann von Interesse, wenn die Silberschicht durch eine Schicht aus einem anderen Metall, wie z.B. Kupfer, ersetzt wird.

Statt Silber oder Kupfer können auch bestimmte Silber- oder Kupferverbindungen, bspw. Silberoxid oder Silberhalogenide verwendet werden, die durch Vakuumbeschichtungsverfahren, wie z.B. reaktives Kathodenerstäuben, oder durch nachträgliches Umwandeln einer zuvor aufgetragenen metallischen Silberschicht, z.B. im Halogendampf, aufgebracht werden.

Auch konventionelle Beschichtungsverfahren, wie z.B. aus der Lösung, sind möglich, wenngleich bei den Vakuumbeschichtungsverfahren zumeist eine höhere Haftfestigkeit erreicht wird.

Auch die Silberschicht kann durch andere als Vakuumbeschichtungsverfahren, z.B. durch stromlose oder galvanische Abscheidung, aufgebracht werden. Im letzteren Fall empfiehlt es sich, eine dickere Kohlenstoffschicht aufzubringen, um ausreichende Leitfähigkeit der Unterlage zu gewährleisten, falls die Porengröße der Membran selbst dies erlaubt.

Wenn die Membran einen kleineren Porendurchmesser als die Hälfte der genannten Schichtdicken haben muß, können die Schichtdicken (insbesondere die Dicke der Silberschicht) entsprechend verringert werden. Es ist aber auch möglich, vor der eigentlichen Meßfühlermembran, die dann nicht oder eventuell nur mit einer einzigen dünnen Schicht aus einer Kohlenstoff-Silber-Mischung beschichtet wird, eine Membran mit größerem Porendurchmesser anzubringen, die dann im erfindungsgemäßen Sinn mit einer antimikrobiellen Schicht ausgerüstet ist.

Die Silber-Kohlenstoffschicht kann auch mit einer anderen sehr dünnen, bioverträglichen Membran, bspw. Silikon, abgedeckt werden. Gegebenfalls kann auch auf die äußere Schicht, bspw. die Kohlenstoffschicht, ganz verzichtet werden. Andererseits kann statt der inneren Kohlenstoffschicht auch die Titanschicht als haftvermittelnde Schicht verwendet werden, sofern z. B. eine Silber-Kohlenstoff-Mischschicht oder eine der anderen genannten Schichten bzw. Schichtkombinationen vorhanden ist.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Figuren hinsichtlich ihrer antimikrobiellen Eigenschaften erläutert.

Die Figuren zeigen die Ergebnisse bakteriologischer Tests. Hierzu wurde eine Kultur von Escherichia coli in einer Nährlösung vier Tage nach Beimpfung im Verhältnis 1 : 100 000 verdünnt und über Membranfilter abgefiltert. Die Membranfilter wurden sodann auf befeuchtete Nährkartonscheiben in Petrischalen gebracht. Auf diese bakterienbesetzten Membranfilter wurden Proben der beschichteten Membranen gelegt und ca. 20 Stunden bei 37°C bebrütet. Die von der Art der Beschichtung abhängige antimikrobielle Wirkung bzw. Wachstums- hemmung stellt sich als bakterienfreier Hof dar.

Die Figur 1 zeigt Proben zweier mit Silber beschichteter Membranen auf der Escherichia-coli-Kultur. Die silberbeschichtete Seite ist bei beiden Proben unten, d. h. in un-

mittelbarem Kontakt mit der Nährlösung. Bei der oberen Probe handelt es sich um eine Zelluloseacetat-Membran; diese zeigt keine antibakterielle Wirkung. Die untere Probe einer Polycarbonat-Membran (0,4 µm Poren) zeigt lediglich eine kaum vorhandene antibakterielle Wirkung, nämlich einen kaum erkennbaren Hof mit geringerer Bakteriendichte um die Membranprobe. Die Figur zeigt, daß mit einer Beschichtung, welche nur die Metallionen abgebende Substanz Silber enthält, eine überzeugende antimikrobielle Wirkung nicht erzielt wird.

Bei dem Test, dessen Ergebnis die Figur 2 veranschaulicht, sind zwei Proben einer Polycarbonat-Membran (0,4 µm Poren), die einseitig mit einer Sandwichschicht "Kohlenstoff-Silber-Kohlenstoff" beschichtet worden ist, mit der beschichteten Seite nach unten, obere Probe, und mit der beschichteten Seite nach oben, untere Probe, auf die Escherichia-coli-Kultur aufgelegt worden. In beiden Fällen zeigt sich die antibakterielle Wirkung durch einen völlig bakterienfreien Hof um die jeweilige Probe.

- 12 -

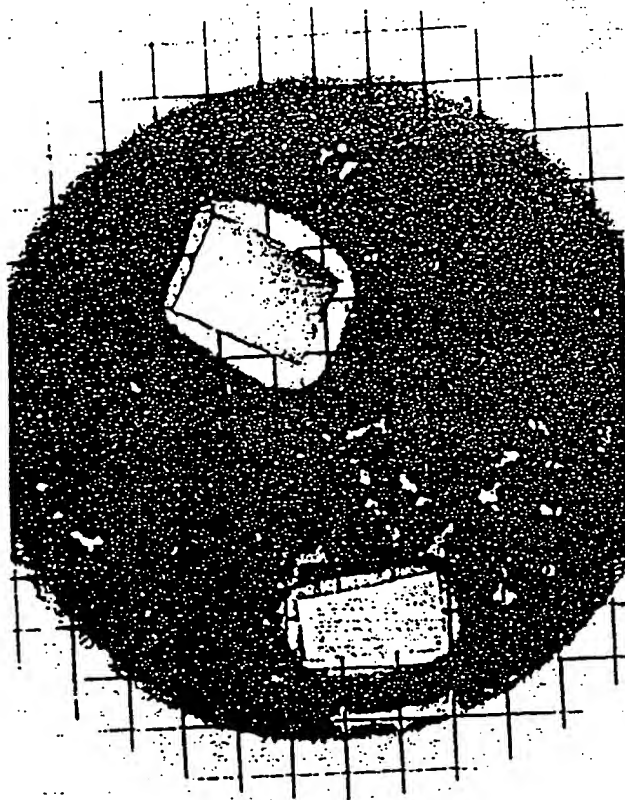
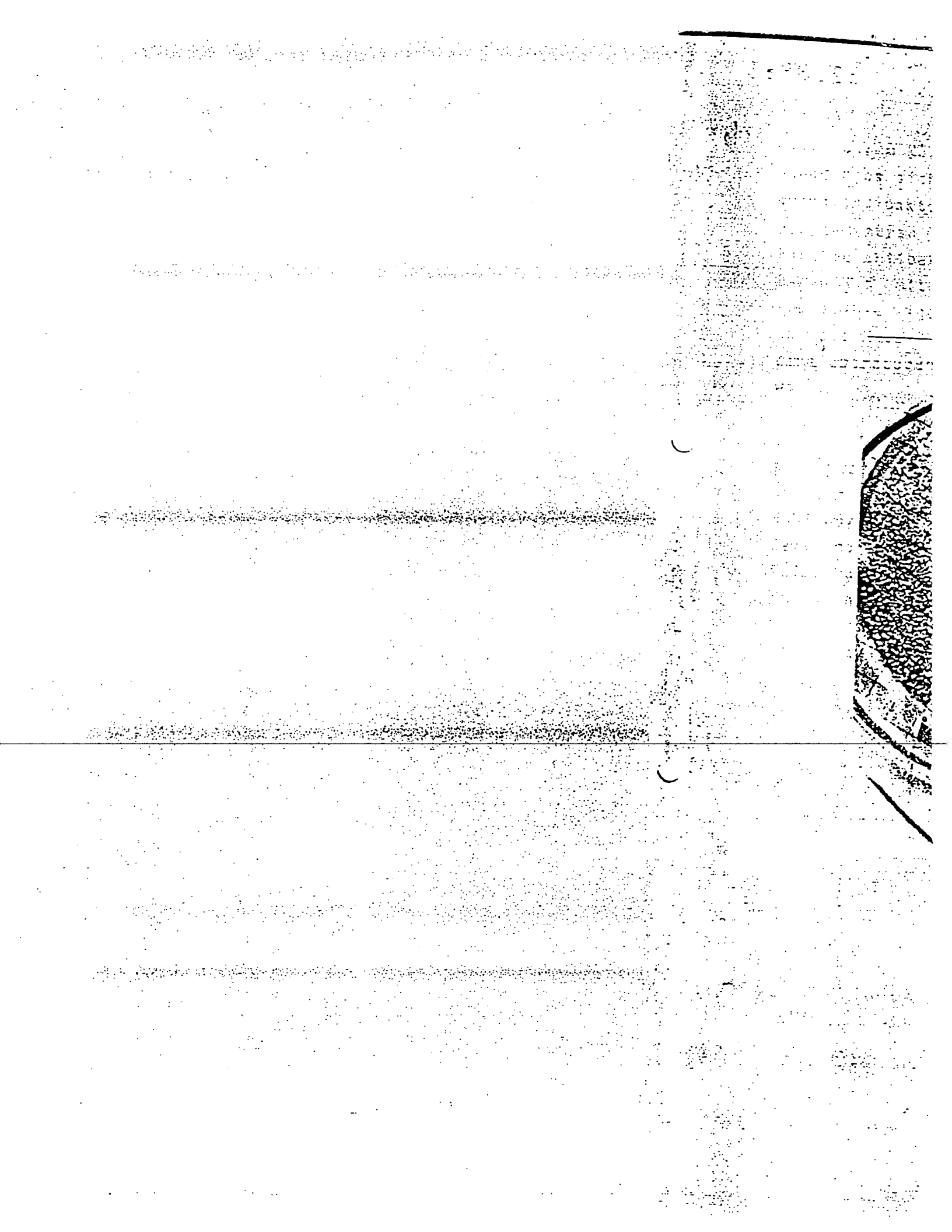


Fig. 2



- 12 -



Fig. 2

Nummer: 32 28 850
Int. Cl.³: B 01 D 13/04
Anmeldetag: 2. August 1982
Offenlegungstag: 2. Februar 1984

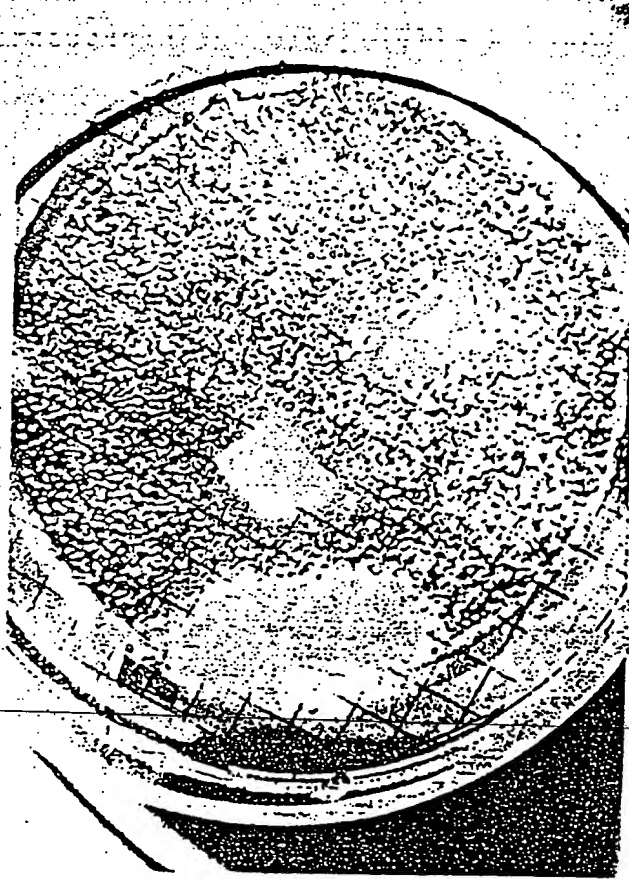


Fig. 1